



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Rui João Gonçalves Cerqueira

Acoplamento ventriculo-vascular e disfunção diastólica em ratos ZSF1, um novo modelo de síndrome metabólico

Março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Rui João Gonçalves Cerqueira

Acoplamento ventriculo-vascular e
disfunção diastólica em ratos ZSF1, um
novo modelo de síndrome metabólico

Mestrado Integrado em Medicina
Área: Fisiologia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Prof. Doutor Paulo Manuel Barreiros de Castro Chaves

E sob a Coorientação de:
Prof. Doutor Joaquim Adelino Correia Ferreira Leite Moreira

Março, 2012

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Arquivos Brasileiros de Cardiologia

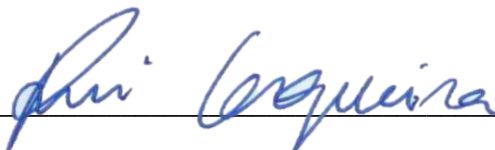
FMUP

Eu, Rui João Gonçalves Cerqueira, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801122, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 12 /03 /2012

Assinatura: _____



Nome: Rui João Gonçalves Cerqueira

Endereço eletrónico: rui.jg.cerqueira@gmail.com **Telefone ou Telemóvel:** 915249188

Número do Bilhete de Identidade: 13413437534

Título da Dissertação:

Acoplamento ventriculo-vascular e disfunção diastólica em ratos ZSF1, um novo modelo de síndrome metabólico

Orientador:

Prof. Doutor Paulo Manuel Barreiros de Castro Chaves

Ano de conclusão: 2012

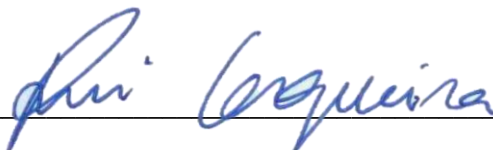
Designação da área do projeto:

Fisiologia

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 12 /03 /2012

Assinatura: _____



Acoplamento ventriculo-vascular e disfunção diastólica em ratos ZSF1, um novo modelo de síndrome metabólico

Ventricular-vascular coupling and diastolic dysfunction in ZSF1 rats, a new model of metabolic syndrome

Título abreviado: Diastolic dysfunction and metabolic syndrome

Rui Cerqueira, Maria José Mendes, André P. Lourenço, Paulo Castro-Chaves,
Adelino F. Leite-Moreira

Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

Endereço para correspondência:

Prof. Doutor Adelino Leite-Moreira

Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, PORTUGAL

Tel. +351-22.551.36.44; Fax. +351-22.551.36.46;

E-mail: amoreira@med.up.pt

Palavras-Chave: Hipertensão arterial; síndrome metabólico; disfunção diastólica; insuficiência cardíaca diastólica; acoplamento ventriculo-vascular; rigidez

Key-words: Hypertension, metabolic syndrome, diastolic dysfunction, diastolic heart failure, ventricular-vascular coupling, stiffness

RESUMO

FUNDAMENTO: Hipertensão arterial, obesidade e diabetes *mellitus* são patologias prevalentes que cursam com remodelagem miocárdica, e, eventualmente, disfunção diastólica. As alterações da fisiologia e estrutura vasculares que se processam paralelamente podem contribuir não só para o síndrome clínico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), como também para a progressão da disfunção miocárdica.

OBJECTIVOS: Avaliar a contribuição relativa da hipertensão arterial, obesidade e diabetes *mellitus* para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca diastólica num modelo experimental.

MÉTODOS: Ratos com 20 semanas de idade, das estirpes Wistar Kyoto (WKY, n=11), ZSF1 magro (ZSF1Mg, n=11) e ZSF1 obeso (ZSF1Ob, n =11), foram estudados através da avaliação hemodinâmica invasiva, estudo funcional vascular da artéria aorta abdominal e avaliação morfológica e histológica cardíaca e vascular.

RESULTADOS: Os animais ZSF1Mg demonstraram hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda e cardiomiocitária relativamente aos WKY, agravadas no grupo ZSF1Ob. A função sistólica, avaliada quer pelo índice cardíaco, quer pela fração de ejeção e pelo declive da relação pressão-volume telessistólica (elastância telessistólica, E_{TS}), manteve-se preservada em ambos os grupos. Todavia, apenas o grupo ZSF1Ob apresentou disfunção diastólica, com prolongamento da constante de tempo de relaxamento isovolumétrico (τ) elevação das pressões telediastólicas e desvio da relação pressão-volume telediastólica. Em conformidade, também apenas neste grupo se verificou um aumento do peso dos pulmões. Embora só no grupo ZSF1Ob tenham sido observadas maior rigidez vascular e menor resposta vasodilatadora ao nitroprussiato de sódio, ambos, ZSF1Mg e Ob, apresentavam uma diminuição progressiva da resposta à acetilcolina e um aumento do diâmetro do lúmen vascular. O aumento paralelo da elastância arterial (E_A) e da E_{TS} nos grupos ZSF1Mg e Ob condicionou uma manutenção do índice de acoplamento ventrículo-vascular (rácio E_A/ E_{TS}) dentro dos limites da normalidade.

CONCLUSÃO: O desenvolvimento de disfunção diastólica neste modelo experimental é precoce e afeta seletivamente o grupo ZSF1Ob, que apresenta obesidade e diabetes *mellitus* sobrepostos ao fenótipo hipertensivo, comum com ZSF1Mg. Este dado sugere que a

associação de fatores de risco é um determinante fundamental no desenvolvimento de disfunção diastólica na hipertensão arterial.

INTRODUÇÃO

Desde o reconhecimento da associação deletéria de vários fatores de risco cardiovascular, a que mais tarde se chamaria síndrome metabólica, (23, 42) o seu estudo teve tanto de sucesso como de fracasso. Inclusivamente a designação, definição e critérios de diagnóstico deste síndrome mudaram sucessivamente ao longo do tempo, o que reflete um crescente conhecimento de vários aspetos da sua fisiopatologia. Simultaneamente, a maioria das abordagens terapêuticas que foram sendo tentadas provaram ser relativamente ineficazes em travar a crescente relevância clínica daquilo que hoje é um dos mais pesados fardos da sociedade ocidental. Em Portugal, existem alguns estudos que estimam que a prevalência do síndrome metabólico será entre 26 e 42%, de forma semelhante ao que se observa nos EUA e no resto da Europa. (18, 44, 56)

O síndrome metabólico compreende uma grande variedade de características clínicas, incluindo hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia, intolerância oral à glicose, bem como disfunção cardíaca, renal e hepática. Existe também um conjunto de alterações fisiopatológicas que está presente em quase todos os doentes, que inclui a resistência à insulina, a modificação do metabolismo lipídico e dos carboidratos, bem como a ativação inflamatória, a disfunção endotelial e o stress oxidativo. (17) Não é contudo clara a forma como estes fatores interagem entre si ou contribuem individualmente para as lesões de órgão alvo, nomeadamente no sistema cardiovascular. (2)

A insuficiência cardíaca afeta cerca de 15 milhões de habitantes na União Europeia, sendo a principal causa de hospitalização entre doentes com mais de 65 anos e a principal causa de morbilidade e mortalidade por doenças cardiovasculares. (15) Contrariamente ao que inicialmente se pensava, demonstrou-se recentemente que os doentes com ICFEP têm um prognóstico semelhante aos doentes com insuficiência cardíaca sistólica. (36) A morbilidade é igualmente elevada, com hospitalizações frequentes e um consumo de recursos significativo.

(48) Adicionalmente, a proporção de doentes com ICFEP tem aumentado nas últimas décadas, estimando-se que, atualmente, represente aproximadamente 50% dos casos de insuficiência cardíaca. (15) Apesar da preponderância deste conjunto de doentes, as estratégias terapêuticas baseadas em evidência são ainda escassas, (40) pelo que o seu tratamento continua a ser largamente empírico e sintomático. Torna-se, portanto, urgente a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes para que seja possível o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Sabe-se que na génese da disfunção diastólica se encontram a remodelagem ventricular, que inclui hipertrofia cardiomiocitária, alterações da matriz extracelular e da biologia cardiomiocitária, que condicionam maior rigidez telediastólica, resistência ao enchimento ventricular e elevação da relação pressão-volume telediastólica. (20, 37) Estes fenómenos ventriculares intrínsecos explicam bem a sintomatologia congestiva dos doentes com ICFEP. Paralelamente, os doentes com ICFEP, tipicamente idosos, hipertensos, diabéticos e obesos, apresentam alterações das propriedades intrínsecas do seu sistema arterial, nomeadamente na rigidez das artérias de maior calibre. Vários determinantes para estas alterações fenotípicas foram propostos, principalmente a partir de estudos animais, incluindo alterações da geometria vascular, hipertrofia muscular lisa e alterações da matriz extracelular. (4, 43, 55) Este fenómeno traduz-se num aumento direto dos componentes pulsátil e médio da pós-carga ventricular, bem como no aumento da velocidade de transmissão da onda de pressão, o que permite que a onda refletida atinja o coração mais cedo no ciclo cardíaco, nomeadamente durante a tele-sístole, e não durante a diástole, como acontece numa situação normal. (31) As grandes consequências para o miocárdio desta sequência de eventos incluem, por um lado, a diminuição da perfusão coronária (que se faz maioritariamente durante a diástole) e por outro, um aumento do consumo de oxigénio (pelo aumento do trabalho de ejeção). (7)

Assim, o aumento paralelo da rigidez ventricular e arterial explica de forma consistente alguns dos achados clínicos dos doentes com ICFEP, nomeadamente a labilidade da pressão arterial e a grande sensibilidade desta para variações do volume extracelular e administração de vasodilatadores, o comprometimento da reserva miocárdica contrátil e a intolerância ao esforço, bem como os sintomas congestivos. (13, 14, 25, 45, 59) Para a sintomatologia destes doentes, em particular para a dispneia de esforço e a limitação da capacidade de exercício, podem ainda contribuir a diminuição das reservas cronotrópica e endotelial bem como a regurgitação mitral dinâmica. (9, 10, 39)

Com o objetivo de avaliar o papel deste intrincado conjunto de fatores no desenvolvimento de insuficiência cardíaca diastólica propusemo-nos a investigar, funcional e morfológicamente, um modelo animal genético que tem sido apontado como o melhor modelo experimental de síndrome metabólico e doença renal associada. (6, 53) Os ratos híbridos ZSF1 (ZDFxSHHF) foram desenvolvidos cruzando fêmeas diabéticas Zucker magras (ZDF, +/fa), que apresentam alterações metabólicas semelhantes à diabetes *mellitus* tipo 2 humana sem hipertensão arterial, com machos magros espontaneamente hipertensivos e insuficientes cardíacos (SHHF/Mcc, +/facp). Estes últimos, partilhando um fundo genético comum com os ratos Wistar Kyoto, derivam de ratos espontaneamente hipertensivos aos quais se associou o gene corpulento (cp). Os ratos ZSF1 apresentam hipertensão grave e, dependendo do fundo genético no locus do recetor da leptina, podem ser não-obesos e não-diabéticos (+/+ ou +/ fa), vulgarmente designados por ZSF1Mg, ou então heterozigotos compostos (fa/facp) obesos e diabéticos, vulgarmente designados por ZSF1Ob, expressando, deste modo, todas as características do síndrome metabólico.(54)

MÉTODOS

Modelo animal

Ratos com 9 semanas de idade (Charles River, Barcelona), das estirpes WKY (n=11), ZSF1Mg (n=11) e ZSF1Ob (n =11) foram mantidos em câmaras ventiladas individualmente e alimentados *ad libitum* com a dieta recomendada neste modelo animal (LabDiet® 5008, International Product Supplies Ltd.), num ambiente controlado com ciclos de 12h de luminosidade/obscuridade e uma temperatura de 22°C. À 20ª semana os animais foram submetidos a avaliação hemodinâmica sob anestesia. A investigação foi conduzida em conformidade com o Guide for the Care and Use of Laboratory Animals publicado pelos NIH (publicação NIH no. 85-23, revista em 1996).

Avaliação hemodinâmica

Após sedação (100 µg.kg⁻¹ e 5 mg.kg⁻¹ intraperitoneal de fentanil e midazolam, respectivamente) e anestesia (8 e 2.5–3% de sevoflurano para indução e manutenção, respectivamente; Penlon Sigma Delta), os animais foram entubados e ventilados mecanicamente (TOPO, Kent scientific). Manteve-se uma infusão endovenosa aquecida de 8 mL.kg⁻¹.h⁻¹ de lactato de Ringer (NE-1000, New Era Pump Systems), a 38°C. Procedeu-se a toracotomia esquerda, inserção apical de cateteres de pressão-volume nos ventrículos esquerdo e direito (SPR-838 and PVR-1045 Millar Instruments, respectivamente) e colocação de sonda de fluxo na aorta ascendente para medição contínua do débito cardíaco (Active Redirection Transit Time Flowmeter, Transonics). Os sinais foram adquiridos continuamente (MPVS 300, Millar Instruments), registados a uma frequência de 1000 Hz (ML880 PowerLab 16/30, ADInstruments) e analisados (PVAN 3.5, Millar Instruments). Todos os registos foram obtidos com suspensão da ventilação em tele-expiração. A pressão arterial sistémica foi

registada avançando o cateter ventricular esquerdo para a aorta. A condutância paralela foi avaliada por injeção de solução salina hipertônica (10%). Após eutanásia (100 mg.kg⁻¹ de pentobarbital endovenoso), foi colhido sangue para calibração do sinal de volume em poços (910–1048, Millar instruments), pesaram-se vários órgãos e mediu-se o comprimento da tibia. O ventrículo direito e o conjunto constituído pelo ventrículo esquerdo e pelo septo interventricular também foram pesados após dissecação. Do miocárdio ventricular esquerdo e da aorta abdominal obtiveram-se amostras que foram imediatamente processadas para histologia. Da aorta abdominal foram colhidas amostras igualmente para estudos funcionais. Os pesos foram normalizados para o comprimento da tibia atendendo às diferenças observadas entre grupos no peso corporal.

Preparações aórticas isoladas

Dois anéis com um comprimento de 1.5 mm foram isolados a partir das amostras de aorta abdominal e montados entre pinos metálicos num sistema de banho de órgão (DMT 720 MS, Danish Myo Technology). Após estabilização, obteve-se uma curva de tensão passiva-comprimento por estiramento monoaxial progressivo dos anéis vasculares, em intervalos de 20%, desde o diâmetro sem estiramento (L₀) até 300% de L₀. Em cada passo, procedeu-se à aquisição da curva de tensão ativa correspondente por estimulação com KCl (80 mM). A curva de tensão passiva foi reproduzida matematicamente por uma função exponencial da qual se obteve uma constante β , que constitui um índice de rigidez vascular. Posteriormente, após ajustamento da tensão passiva do anel vascular admitindo uma pressão transmural de repouso correspondente a 100 mmHg in vivo, avaliou-se a reatividade vascular através de uma curva de dose-resposta para a fenilefrina (10^{-9} a 10^{-5} , em intervalos de 0,5 unidades logarítmicas) e a função endotelial, através de uma curva de dose-resposta para a acetilcolina e para o nitroprussiato de sódio (10^{-9} a 10^{-4} , em intervalos de 0,5 unidades logarítmicas), após

a contração com fenilefrina. Para cada curva de dose-resposta obtiveram-se EC50 e a resposta máxima.

Análise estatística

Os grupos foram comparados recorrendo a software adequado (PASW statistics 18.0, IBM) por *two-way ANOVA* para medições reiteradas sempre que vários registos foram obtidos para o mesmo animal e por *one-way ANOVA* para os registos individuais isolados. As ansas de pressão-volume na avaliação hemodinâmica e os resultados funcionais das preparações de anéis aórticos foram analisados recorrendo a software adequado e regressão (LabChart 7 Pro v7.3.1, ADInstruments). Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média. O significado estatístico adotado foi 0,05.

RESULTADOS

1. Hipertensão arterial e sobrecarga ventricular

Os ratos do grupo ZSF1Mg demonstraram hipertensão arterial marcada relativamente aos do grupo WKY, constatável tanto na pressão arterial sistólica como na diastólica (Tabela 2). A hipertensão arterial foi ainda agravada, comparativamente com ZSF1Mg, no que concerne à pressão arterial sistólica, em ZSF1Ob (Tabela 2). A elevação da pós-carga ventricular esquerda foi também comprovada pela maior elastância arterial dos grupos ZSF1Mg e Ob. Adicionalmente, a pressão de pulso e a rigidez arterial total, R_{AT} , calculada pelo rácio entre a pressão de pulso e o volume de ejeção, PP/VE, (12) aumentaram significativamente no grupo ZSF1Ob, relativamente aos restantes dois grupos (Tabela 2).

2. Estudos vasculares funcionais e histológicos

Observou-se uma dilatação da aorta abdominal nos grupos hipertensos, ZSF1Mg e Ob, sem que se observasse alteração significativa da espessura da média (Fig. 1).

A tensão máxima desenvolvida, para um estiramento ótimo (L_{max}), um indicador das propriedades ativas do vaso, aumentou significativamente tanto em ZSF1Mg como em ZSF1Ob, comparativamente com WKY (Tabela 3). No entanto, a tensão desenvolvida passivamente pelo estiramento progressivo foi significativamente mais elevada apenas em ZSF1Ob, como o traduz a constante de rigidez β (Tabela 3) e pelo desvio superior e para a esquerda da relação estiramento-tensão passiva (Figura 5). Quanto à reatividade farmacológica, a estimulação dos receptores adrenérgicos α , com fenilefrina, suscitou elevações de tensão ativa, ou respostas máximas, progressivamente maiores nos grupos ZSF1Mg, e ZSF1Ob, comparativamente com WKY (Tabela 3). O relaxamento induzido pela

acetilcolina foi menor em ambos os grupos ZSF1, denotando disfunção endotelial, sendo esta maior em ZSF1Ob. Adicionalmente, verificámos menor relaxamento induzido pelo nitroprussiato apenas em ZSF1Ob, indicando menor reatividade ao NO (Tabela 3).

3. Estrutura miocárdica hemodinâmica e função diastólica

Na sequência da sobrecarga crónica de pressão, verificámos um aumento da massa ventricular esquerda progressivo em ZSF1Mg, comparativamente com WKY, e em ZSF1Ob, comparativamente com ZSF1Mg, na avaliação morfológica final (Fig. 2, painel A), que foi corroborado na avaliação histológica da área citoplasmática dos cardiomiócitos (Fig. 3). Não foram observadas, contudo, alterações na massa ventricular direita (Tabela 1).

ZSF1Mg e Ob mantiveram o índice cardíaco, os volumes telediastólicos indexados e a fração de ejeção comparativamente com WKY (Tabela 2). Quanto à função sistólica, tanto o declive da relação pressão-volume telessistólica como a velocidade máxima da elevação de pressões aumentaram em ZSF1Mg e Ob e ZSF1Ob, respetivamente. No entanto, um outro índice de função sistólica, este independente da massa ventricular esquerda e da geometria da cavidade, o trabalho de ejeção evocado pela pré-carga, TEEPC, não variou significativamente (tabela 2). Adicionalmente, o rácio E_A/E_{TS} , um índice do acoplamento ventriculo-vascular, diminuiu nos dois grupos ZSF Ob e Mg (tabela 2), mantendo-se dentro dos limites considerados normais. Relativamente à função diastólica, pelo contrário, verificámos alterações importantes. Verificou-se um prolongamento da constante de tempo de relaxamento isovolumétrico (τ), elevação das pressões telediastólicas e desvio superior da relação pressão-volume telediastólica (Tabela 2), bem evidenciado pelas respetivas ansas de pressão-volume (Fig.4). Observou-se também uma elevação do peso dos pulmões na morfologia (Fig. 3, painel B). O grupo ZSF1Mg apresentou frequência cardíaca elevada, comparativamente com WKY e ZSF1Ob (Tabela 2).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

1. Disfunção vascular e pós-carga cardíaca

Relativamente à função vascular, observámos um agravamento adicional da rigidez e da disfunção endotelial no grupo obeso e diabético, comparativamente com o grupo apenas hipertenso, resultados já demonstrados previamente na prática clínica. (10, 35, 50, 51, 57) Estes dois fenómenos têm provavelmente um contributo significativo para o aumento da pressão arterial sistólica e o aumento da pressão de pulso verificado nos animais do grupo ZSF Ob, ambos considerados importantes fatores de risco cardiovascular. (5, 16, 19) Estas alterações das propriedades passivas das artérias de maior calibre e da função endotelial são apresentadas frequentemente com uma evolução e uma fisiopatologia comuns. Desde muito cedo se apontou um papel dos AGE's (*advanced glycosilation endproducts*) nestes dois fenómenos no contexto da diabetes *mellitus* tipo 2 que, por um lado, levam à acumulação de colagénio anormal e diminuem a disponibilidade de elastina na parede arterial, e, por outro, induzem stress oxidativo e sequestração de NO nas células endoteliais. (1, 58) A par da fisiopatologia comum, os dois processos parecem também influenciar-se mutuamente. Foi já sobejamente demonstrado que as células endoteliais disfuncionantes podem ser uma fonte de agentes oxidantes, mediadores inflamatórios e fatores de crescimento que podem induzir modificações na composição da matriz extracelular e na função e estrutura das células musculares lisas, que por sua vez se traduzem num aumento da rigidez arterial. (49) Mais recentemente, Peng e colaboradores sugeriram o oposto, ou seja, um aumento da rigidez arterial pode condicionar diretamente uma alteração da função endotelial, nomeadamente da sinalização mecano-bioquímica, suprimindo a ativação da via PKB-eNOS (*protein kinase B-endothelial nitric oxide synthase*) em resposta ao estiramento pulsátil das artérias. (38) Este achado permite avançar um mecanismo adicional pelo qual a diminuição da complacência das

artérias aumenta o risco cardiovascular, além dos efeitos deletérios que se observam no ventrículo pelo aumento da pós-carga. (30, 38)

Adicionalmente, constatámos uma menor reatividade ao NO, uma característica importante e precoce da disfunção vascular na obesidade e na diabetes *mellitus*. (52) Apesar desta diminuição da reatividade vascular a vasodilatadores, o aumento da rigidez vascular e ventricular pode determinar uma grande sensibilidade da pressão arterial à administração de fármacos vasodilatadores e diuréticos *in vivo*, um fenómeno observado na prática clínica, em doentes com ICFEP. (45)

Verificámos que a hipertensão arterial se fez acompanhar, em ambos os grupos ZSF1, de hipertrofia miocárdica, tanto na avaliação morfológica final como na histologia. No entanto, esta foi mais acentuada no grupo obeso. A diferença na resposta hipertrófica poderá dever-se à maior gravidade da hipertensão arterial nos animais obesos e diabéticos, mas seguramente também à contribuição independente da obesidade e diabetes para a resposta miocárdica hipertrófica. (3, 17) A maior incidência e gravidade da hipertensão arterial em grupos de pacientes obesos e diabéticos está amplamente descrita na literatura (21) e vários mecanismos fisiopatológicos contributivos estão relativamente bem estabelecidos, nomeadamente a hiperatividade do sistema simpático e a mediação de adipocinas. (32) Adicionalmente, as alterações miocárdicas no contexto do síndrome metabólico podem elas próprias contribuir diretamente para a variação dos valores de pressão arterial. (46)

Seria, desta forma, de esperar um aumento adicional da elastância arterial, E_A , (um índice fiável e consistente de pós-carga cardíaca) nos ratos do grupo ZSF1Ob em relação aos ZSF1Mg, o que não se verificou. A elastância arterial varia diretamente com a resistência vascular periférica e com a rigidez arterial, embora a sua sensibilidade para variações da primeira seja consideravelmente superior. (12) Desta forma, é de considerar que a

aproximação dos valores de elastância arterial nos animais dos grupos ZSF1Ob e Mg possa traduzir a variação no mesmo sentido da resistência vascular periférica, e contrariar a diminuição da complacência arterial que se observou no grupo ZSF1Ob.

Uma outra variável que pode ajudar a esclarecer este achado, que, contudo, não foi avaliada diretamente no nosso trabalho, é a impedância aórtica, que é considerada o índice que melhor define o componente extrínseco (da responsabilidade da árvore arterial) da pós-carga cardíaca. (26, 33, 34) O grande inconveniente desta variável, que limita muito a sua utilização prática, prende-se com o facto de representar uma função definida no domínio da frequência, ao contrário da maioria dos outros índices de performance cardíaca, que são melhor definidos no domínio do tempo. Simplificadamente, a impedância aórtica varia inversamente com o produto da complacência pela área de secção transversal do vaso em questão. (41) No presente trabalho verificamos que apesar da artéria aorta dos animais do grupo ZSF1Ob ser significativamente mais rígida (menos complacente), esta tem uma área de secção transversal significativamente maior. Daqui se especula que a impedância aórtica não tenha aumentado paralelamente com a rigidez vascular. Em conformidade, a elastância arterial, uma medida alternativa da pós-carga cardíaca que incorpora a informação dada pela impedância aórtica (12, 26, 47), também não aumentou adicionalmente no grupo ZSF1Ob. Esta conclusão é contudo limitada pela assunção de que as características intrínsecas da artéria aorta não variam ao longo do seu trajeto, ou que, alternativamente, variam em paralelo, uma vez que os estudos funcionais e histológicos foram efetuados ao nível da artéria aorta abdominal e não da artéria aorta torácica.

2. Rigidez ventricular e acoplamento ventriculo-vascular

No modelo experimental estudado, vários relatos demonstraram a ausência de disfunção sistólica mesmo em fases tardias da evolução. (22, 54) Também neste modelo

experimental, já havia sido sugerida a ocorrência de disfunção diastólica. (22, 54) Todavia, o momento de desenvolvimento e a distinção entre ratos magros e obesos não se encontravam esclarecidos.

Neste contexto, um achado que importa ressaltar é o aumento da elastância ventricular telessistólica, E_{TS} , (o declive da relação pressão volume telessistólica) em discrepância com um outro índice de contractilidade, o trabalho cardíaco recrutável pela pré-carga, TEEPC, que se manteve inalterado. As alterações da contractilidade miocárdica intrínseca influenciam reconhecidamente a E_{TS} e esta permite uma avaliação fidedigna de variações da contractilidade aguda, de forma relativamente independente da pós-carga e da pré-carga. (13) Contudo, outros fatores, como a geometria ventricular e a rigidez miocárdica podem determinar alterações crônicas da E_{TS} . (8) Um valor de E_{TS} basal elevado revela, na verdade, uma reserva contrátil atenuada, já que um aumento adicional em resposta a um inotrópico se torna pouco significativo. (25) Esta discrepância entre a E_{TS} e outros índices clássicos de contractilidade foi já descrita em doentes com ICFEP, que podem mesmo apresentar uma diminuição de alguns índices de contractilidade, apesar da relativa manutenção da fração de ejeção e do aumento da elastância ventricular telessistólica. (8) O aumento significativo deste índice traduz nestes doentes um aumento da rigidez miocárdica, que se faz sentir durante todo o ciclo cardíaco, incluindo durante a sístole, apesar da percepção comum de que esta influência se faz sentir apenas durante a diástole. (7) Na verdade, uma diminuição da complacência diastólica, altura em que os cardiomiócitos estão relaxados, pode tornar-se ainda mais significativa durante a sístole, quando os cardiomiócitos desenvolvem ativamente tensão adicional. (13) Para a relação pressão volume telessistólica contribui assim, para além dos determinantes passivos da rigidez cardíaca, a ativação dos miofilamentos, cujas propriedades se tornam assim difíceis de avaliar através da E_{TS} em doentes com ICFEP. O aumento da constante de rigidez ventricular diastólica β no grupo ZSF1 Ob indica que pelo menos uma

parte do aumento da E_{TS} pode ser explicado por alterações nas propriedades passivas do miocárdio ventricular e não apenas por modificações na contractilidade.

Paralelamente ao aumento da elastância ventricular telessistólica, observou-se um aumento da elastância arterial, E_A . O rácio E_A/E_{TS} , um índice do acoplamento ventriculo-vascular, diminuiu significativamente nos grupos ZSF1Ob e Mg. Contudo, este rácio mantém-se dentro dos valores em que se considera que o trabalho de ejeção ventricular e a eficiência metabólica são ótimos – entre 0,3 e 1,6. (7, 11, 13, 24) Este fenómeno tem sido descrito de forma consistente em doentes hipertensos (8), em idosos (8, 13) e em doentes com ICFEP, (10) e contrasta claramente com o que acontece em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, em que o rácio E_A/E_{TS} aumenta consideravelmente, à custa da diminuição da E_{TS} , que aqui traduz uma diminuição da capacidade contráctil que acompanha a disfunção sistólica. (45) Apesar do acoplamento ventriculo-vascular estar mantido, o que parece traduzir um mecanismo adaptativo, o aumento da rigidez vascular aumenta o custo energético da manutenção do débito cardíaco, e o aumento simultâneo da rigidez miocárdica amplifica este fenómeno deletério. (14) Um sistema cardiovascular em que o acoplamento ventriculo-vascular se mantém dentro destes valores, mas cujos seus elementos são mais complacentes, parece assim ser menos vulnerável ao *stress* hemodinâmico, com menos picos hipertensivos e menos momentos de hipoperfusão orgânica. (13, 14, 25, 39, 45, 59) Adicionalmente, o organismo animal não possui qualquer recetor/sensor para o trabalho cardíaco ou eficiência energética, pelo que é pouco provável que haja um mecanismo de controlo que mantenha ventrículo e sistema arterial acoplados de modo a promover a eficiência metabólica da bomba cardíaca. (47)

Finalmente, apesar de classicamente se considerar que a velocidade de relaxamento miocárdico tem pouca influência na pressão ventricular telediastólica, foi demonstrado em

coelhos saudáveis (28) e, mais recentemente, em doentes com patologia coronária (29), que elevações extremas da pós-carga podem lentificar o relaxamento a ponto de aumentar significativamente as pressões telediastólicas. Por este mecanismo, a grande sensibilidade da pressão arterial dos doentes com ICFEP para variações do volume extracelular, administração de vasodilatadores e diuréticos pode, por si só, comprometer a função cardíaca diastólica. Estes doentes desenvolvem picos tensionais extremos durante exercícios simples como o encerramento dos punhos que podem ser suficientes para lentificar significativamente o relaxamento miocárdico e comprometer assim o enchimento ventricular. (25)

Concluindo, num modelo genético de síndrome metabólico, o dos ratos ZSF1 obesos, e estudando também os seus congéneres, ZSF1 magros, que não apresentam obesidade ou diabetes *mellitus*, mas apenas hipertensão arterial, pudemos avaliar a contribuição relativa da hipertensão arterial, da obesidade e diabetes *mellitus* para o desenvolvimento de disfunção diastólica e insuficiência cardíaca diastólica. Verificámos disfunção diastólica e congestão pulmonar apenas na presença de obesidade e diabetes. Como fatores igualmente associados à obesidade e à diabetes *mellitus*, verificámos agravamento da rigidez vascular e da disfunção endotelial, diminuição do relaxamento vascular induzido pelo óxido nítrico e hipertrofia miocárdica mais marcada.

REFERÊNCIAS

1. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertens* 21: 3-12, 2003.
2. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E, Szklo M, and Lima JA. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 51: 1775-1783, 2008.
3. Barry SP, Davidson SM, and Townsend PA. Molecular regulation of cardiac hypertrophy. *Int J Biochem Cell Biol* 40: 2023-2039, 2008.
4. Belin de Chantemele EJ, Vessieres E, Guihot AL, Toutain B, Maquignau M, Loufrani L, and Henrion D. Type 2 diabetes severely impairs structural and functional adaptation of rat resistance arteries to chronic changes in blood flow. *Cardiovasc Res* 81: 788-796, 2009.
5. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, and Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 30: 1410-1415, 1997.
6. Bilan VP, Salah EM, Bastacky S, Jones HB, Mayers RM, Zinker B, Poucher SM, and Tofovic SP. Diabetic nephropathy and long-term treatment effects of rosiglitazone and enalapril in obese ZSF1 rats. *J Endocrinol* 210: 293-308, 2011.
7. Borlaug BA, and Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin* 4: 23-36, 2008.
8. Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, and Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 54: 410-418, 2009.
9. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, and Kass DA. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 114: 2138-2147, 2006.
10. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, and Redfield MM. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 56: 845-854, 2010.
11. Chantler PD, Lakatta EG, and Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol* 105: 1342-1351, 2008.
12. Chemla D, Antony I, Lecarpentier Y, and Nitenberg A. Contribution of systemic vascular resistance and total arterial compliance to effective arterial elastance in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H614-620, 2003.
13. Chen CH, Nakayama M, Nevo E, Fetters BJ, Maughan WL, and Kass DA. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 32: 1221-1227, 1998.
14. Chen CH, Nakayama M, Talbot M, Nevo E, Fetters B, Gerstenblith G, Becker LC, and Kass DA. Verapamil acutely reduces ventricular-vascular stiffening and improves aerobic exercise performance in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 33: 1602-1609, 1999.
15. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, and Zamorano JL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the

Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 29: 2388-2442, 2008.

16. Dustan HP. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherosclerosis complicating chronic hypertension. *Circulation* 50: 871-879, 1974.

17. Falcao-Pires I, and Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev* 2011.

18. Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S, and Belo A. Metabolic syndrome in Portugal: prevalence and implications for cardiovascular risk--results from the VALSIM Study. *Rev Port Cardiol* 27: 1495-1529, 2008.

19. Franklin SS, and Weber MA. Measuring hypertensive cardiovascular risk: the vascular overload concept. *Am Heart J* 128: 793-803, 1994.

20. Gaasch WH, and Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med* 55: 373-394., 2004.

21. Jaddou HY, Batieha AM, Khader YS, Kanaan AH, El-Khateeb MS, and Ajlouni KM. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control, and associated factors: results from a national survey, Jordan. *Int J Hypertens* 2011: 828797, 2011.

22. Joshi D, Gupta R, Dubey A, Shiwalkar A, Pathak P, Gupta RC, Chauthaiwale V, and Dutt C. TRC4186, a novel AGE-breaker, improves diabetic cardiomyopathy and nephropathy in Ob-ZSF1 model of type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 54: 72-81., 2009.

23. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 149: 1514-1520, 1989.

24. Kass DA. Age-related changes in ventricular-arterial coupling: pathophysiologic implications. *Heart Fail Rev* 7: 51-62, 2002.

25. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, and Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 107: 714-720, 2003.

26. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, and Kass DA. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation* 86: 513-521, 1992.

27. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, Kass DA, and Redfield MM. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation* 115: 1982-1990, 2007.

28. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, and Gillebert TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res* 43: 344-353, 1999.

29. Leite-Moreira AF, Lourenco AP, Roncon-Albuquerque R, Jr., Henriques-Coelho T, Amorim MJ, Almeida J, Pinho P, and Gillebert TC. Diastolic tolerance to systolic pressures closely reflects systolic performance in patients with coronary heart disease. *Basic Res Cardiol* 107: 1-9, 2012.

30. Li M, Chiou KR, Bugayenko A, Irani K, and Kass DA. Reduced wall compliance suppresses Akt-dependent apoptosis protection stimulated by pulse perfusion. *Circ Res* 97: 587-595, 2005.

31. London GM, and Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant* 25: 3815-3823, 2010.

32. Mathew B, Patel SB, Reams GP, Freeman RH, Spear RM, and Villarreal D. Obesity-hypertension: emerging concepts in pathophysiology and treatment. *Am J Med Sci* 334: 23-30, 2007.

33. Milnor WR. Arterial impedance as ventricular afterload. *Circ Res* 36: 565-570, 1975.

34. Murgo JP, Westerhof N, Giolma JP, and Altobelli SA. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation* 62: 105-116, 1980.
35. Orea-Tejeda A, Orozco-Gutierrez JJ, Castillo-Martinez L, Keirns-Davies C, Montano-Hernandez P, Vazquez-Diaz O, Valdespino-Trejo A, Infante O, and Martinez-Memije R. The effect of L-arginine and citrulline on endothelial function in patients in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiol J* 17: 464-470, 2010.
36. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, and Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355: 251-259, 2006.
37. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, and Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28: 2539-2550, 2007.
38. Peng X, Haldar S, Deshpande S, Irani K, and Kass DA. Wall stiffness suppresses Akt/eNOS and cytoprotection in pulse-perfused endothelium. *Hypertension* 41: 378-381, 2003.
39. Penicka M, Bartunek J, Trakalova H, Hrabakova H, Maruskova M, Karasek J, and Kocka V. Heart failure with preserved ejection fraction in outpatients with unexplained dyspnea: a pressure-volume loop analysis. *J Am Coll Cardiol* 55: 1701-1710, 2010.
40. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, and Pocock S. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 362: 759-766, 2003.
41. Quick CM, Young WL, and Noordergraaf A. Infinite number of solutions to the hemodynamic inverse problem. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H1472-1479, 2001.
42. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607, 1988.
43. Safar M, Chamiot-Clerc P, Dagher G, and Renaud JF. Pulse pressure, endothelium function, and arterial stiffness in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 38: 1416-1421, 2001.
44. Santos AC, and Barros H. Impact of metabolic syndrome definitions on prevalence estimates: a study in a Portuguese community. *Diab Vasc Dis Res* 4: 320-327, 2007.
45. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, and Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol* 59: 442-451, 2012.
46. Segers P, Stergiopoulos N, and Westerhof N. Quantification of the contribution of cardiac and arterial remodeling to hypertension. *Hypertension* 36: 760-765, 2000.
47. Segers P, Stergiopoulos N, and Westerhof N. Relation of effective arterial elastance to arterial system properties. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H1041-1046, 2002.
48. Smith GL, Masoudi FA, Vaccarino V, Radford MJ, and Krumholz HM. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. *J Am Coll Cardiol* 41: 1510-1518, 2003.
49. Soucy KG, Ryoo S, Benjo A, Lim HK, Gupta G, Sohi JS, Elser J, Aon MA, Nyhan D, Shoukas AA, and Berkowitz DE. Impaired shear stress-induced nitric oxide production through decreased NOS phosphorylation contributes to age-related vascular stiffness. *J Appl Physiol* 101: 1751-1759, 2006.

50. Tartiere-Kesri L, Tartiere JM, Logeart D, Beauvais F, and Cohen Solal A. Increased proximal arterial stiffness and cardiac response with moderate exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 59: 455-461, 2012.
51. Tedesco MA, Natale F, Di Salvo G, Caputo S, Capasso M, and Calabro R. Effects of coexisting hypertension and type II diabetes mellitus on arterial stiffness. *J Hum Hypertens* 18: 469-473, 2004.
52. Tesauro M, and Cardillo C. Obesity, blood vessels and metabolic syndrome. *Acta Physiol (Oxf)* 203: 279-286, 2011.
53. Tofovic SP, Dubey RK, and Jackson EK. 2-Hydroxyestradiol attenuates the development of obesity, the metabolic syndrome, and vascular and renal dysfunction in obese ZSF1 rats. *J Pharmacol Exp Ther* 299: 973-977., 2001.
54. Tofovic SP, Kusaka H, Kost CK, Jr., and Bastacky S. Renal function and structure in diabetic, hypertensive, obese ZDFxSHHF-hybrid rats. *Ren Fail* 22: 387-406., 2000.
55. Tsuji T, Mizushige K, Noma T, Murakami K, Miyatake A, and Kohno M. Improvement of aortic wall distensibility and reduction of oxidative stress by pioglitazone in pre-diabetic stage of Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Cardiovasc Drugs Ther* 16: 429-434, 2002.
56. Vinhas J, Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita A, Fona MC, Carvalho R, and Massano-Cardoso S. Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors, and Risk of End-Stage Renal Disease: Data from the PREVADIAB Study. *Nephron Clin Pract* 119: c35-40, 2011.
57. Woodman RJ, and Watts GF. Measurement and application of arterial stiffness in clinical research: focus on new methodologies and diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 9: RA81-89, 2003.
58. Zieman SJ, Melenovsky V, and Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 932-943, 2005.
59. Zile MR, Baicu CF, and Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 350: 1953-1959, 2004.

ANEXOS

Tabela 1. Morfologia

	WKY	ZSF1Mg	ZSF1Ob
CT (mm)	41,5 ± 0,1	42,1 ± 0,4	40,9 ± 0,4†
Peso VD/ CT (mg.mm-1)	4,8 ± 0,4	4,5 ± 0,3	5,5 ± 0,3
Peso Fígado/ CT (mg.mm-1)	252 ± 9	314 ± 12	906 ± 55*†
Peso Rim/ CT (mg.mm-1)	23,3 ± 0,3	26,0 ± 0,8	37,1 ± 0,9*†
Peso Gordura Perirrenal/ CT (mg.mm-1)	64 ± 4	58 ± 6	362 ± 12*†
Peso Gordura Perigonadal/ CT (mg.mm-1)	62 ± 3	56 ± 5	161 ± 6*†
Peso Gastrocnêmio/ CT (mg.mm-1)	56 ± 1	63 ± 2	53 ± 1†

CT, Comprimento da tibia; VD, ventrículo direito. Resultados apresentados como: média ± EPM, n=11 por grupo. *P<0,05 vs WKY; †P<0,05 vs ZSF1Mg pelo teste one-way ANOVA.

Tabela 2. Avaliação hemodinâmica

	WKY	ZSF1Mg	ZSF1Ob
ASC (cm ²)	468 ± 5	508 ± 7*	651 ± 5*†
PAS (mmHg)	117 ± 4	146 ± 6*	181 ± 6*†
PAM (mmHg)	94 ± 6	127 ± 6*	149 ± 5*†
PAD (mmHg)	75 ± 7	106 ± 7*	125 ± 6*
PP (mmHg)	42 ± 3	39 ± 1	56 ± 3*†
RVPT I (mmHg.ml ⁻¹ .min.cm ⁻²)	2.64 ± 0.18	4.33 ± 0.76*	3.40 ± 0.18*
1/C (mmHg.m ² . mL ⁻¹)	11.7 ± 1.4	12.8 ± 1.2	16.7 ± 1.1*†
τ(ms)	8,3 ± 0,3	7,6 ± 0,4	10,5 ± 0,6*†
VE I (μL.cm ⁻²)	0,37 ± 0,02	0,33 ± 0,03	0,34 ± 0,01
IC (μL.min ⁻¹ .cm ⁻²)	129 ± 9	128 ± 11	120 ± 8
FE (%)	60 ± 4	55 ± 3	59 ± 4
V _{TD} I (μL.cm ⁻²)	0,63 ± 0,06	0,65 ± 0,07	0,63 ± 0,05
TE I (mmHg.μL.cm ⁻²)	36,3 ± 3,2	35,4 ± 4,2	45,0 ± 2,6
E _A I (mmHg.μL ⁻¹ .cm ⁻²)	0.58 ± 0.05	0.92 ± 0.13*	0.81 ± 0.05*
E _{TS} I (mmHg.μL ⁻¹ .cm ⁻²)	0,64 ± 0,15	2,49 ± 0,71*	2,00 ± 0,39*
E _A I/E _{TS} I	1,29 ± 0,28	0.59 ± 0.15*	0.57 ± 0.10*
TEEPC (mmHg)	88 ± 19	79 ± 14	86 ± 8
RPV _{TD} βI (μL ⁻¹ .cm ⁻²)	0,016 ± 0,002	0,023 ± 0,002	0,028 ± 0,002*

ASC, área de superfície corporal; PAS, pressão arterial sistólica; PAM, pressão arterial média; PAD, pressão arterial diastólica; PP, pressão de pulso; RVPT I, resistência vascular periférica total indexada; 1/C, rigidez arterial total indexada; FC, frequência cardíaca; P_{TD}, pressão telediastólica; dp/dt_{max}, velocidade máxima de aumento da pressão; τ, constante de tempo de relaxamento isovolumétrico; VE I, volume de ejeção indexado; IC, índice cardíaco; FE, fração de ejeção; V_{TD} I, volume tele-diastólico indexado; TE I, trabalho de ejeção indexado; E_A I, elastância arterial para volumes indexados; RPD_{TS}, relação pressão-volume telessistólica; E_{TS} I, elastância telessistólica: declive da relação linear para volumes indexados; TEEPC, trabalho de ejeção evocado pela pré-carga; RPD_{TD}, relação pressão-volume telediastólica; RPD_{TD} βI, constante de rigidez da função exponencial para volumes indexados. Na indexação de volumes a ASC foi estimada como 9,1*(peso corporal em g)^{2/3}. Os valores apresentados são: média ± EPM, n=11 por grupo. *P<0,05 vs WKY; †P<0,05 vs ZSF1Mg pelo teste one-way ANOVA.

Tabela 3. Função vascular aórtica

	WKY	ZSF1Mg	ZSF1Ob
TA em L_{\max} (mN.mm⁻¹)	5,3 ± 0,4	10,0 ± 0,4 [*]	10,4 ± 0,7 [*]
β	0,94 ± 0,04	1,075 ± 0,03	1,443 ± 0,11 ^{*†}
TA Fenilefrina_{max} (mN.mm⁻¹)	7,0 ± 0,2	10,0 ± 0,4 [*]	12,0 ± 0,4 ^{*†}
Fenilefrina_{EC₅₀} (-log M)	6,73 ± 0,11	7,69 ± 0,14 [*]	7,78 ± 1,15 [*]
Acetilcolina_{max} (% contração fenilefrina)	84 ± 3	56 ± 4 [*]	43 ± 2 ^{*†}
Acetilcolina_{EC₅₀} (-log M)	7,35 ± 0,17	7,07 ± 0,08	6,75 ± 0,17
Nitroprussiato_{max} (% contração fenilefrina)	89 ± 3,8	79 ± 1,44	54 ± 4,37 ^{*†}
Nitroprussiato_{EC₅₀} (-log M)	7,51 ± 0,10	7,29 ± 0,14	6,38 ± 0,19 ^{*†}

TA, tensão activa; L_{\max} , comprimento para a qual foi atingida a tensão máxima; EC_{50} , concentração que evocou 50% de resposta em unidades logarítmicas de concentração. A reatividade à acetilcolina e nitroprussiato é avaliada em função da queda de tensão após contração máxima com acetilcolina. Resultados apresentados como: média ± EPM, n=10 por grupo. ^{*} $P < 0,05$ vs WKY; [†] $P < 0,05$ vs ZSF1Mg pelo teste *one-way ANOVA*.

Fig 1. Histologia aórtica

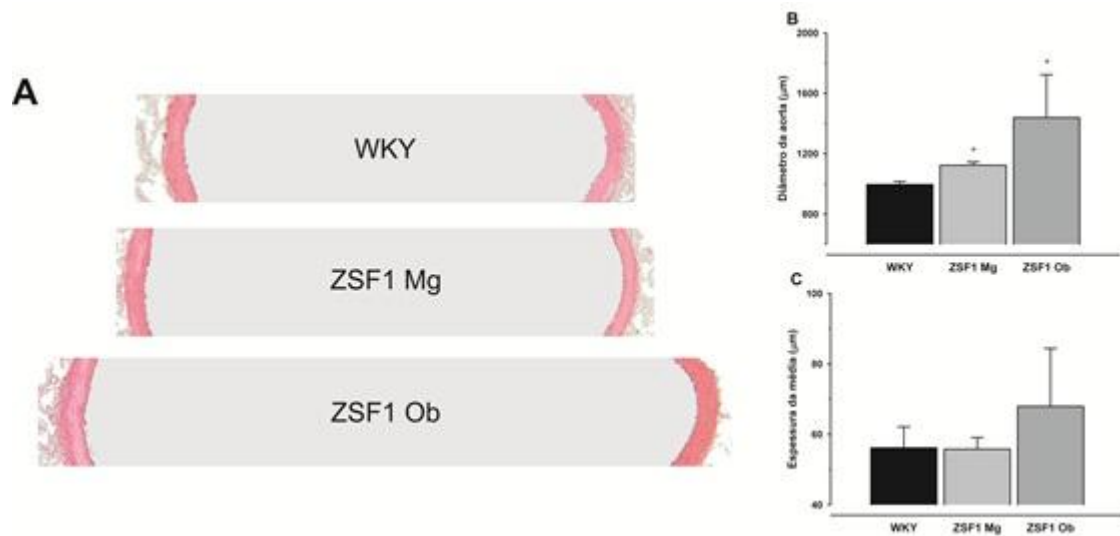


Fig 1. Secções histológicas representativas da aorta ascendente (A) dos grupo Wistar-Kyoto (WKY), ZSF1 magros (ZSF1Mg) e ZSF1 Obesos (ZSF1Ob) e respectivos diâmetros do lúmen (B) e espessuras da média (D). * $P < 0,05$ vs WKY; † $P < 0,05$ vs ZS F1 Mg pelo teste one-way ANOVA, $n = 11$ por grupo.

Fig 2. Morfologia cardíaca e pulmonar

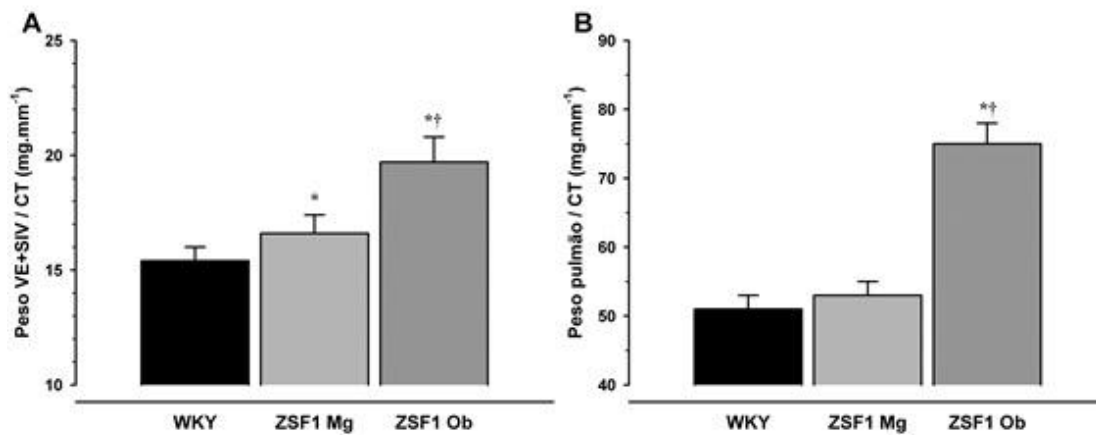


Fig 2. Morfologia do ventrículo esquerdo (A) e pulmões (B). VE, ventrículo esquerdo; SIV, septo interventricular; CT, comprimento da tibia. * $P < 0,05$ vs WKY; † $P < 0,05$ vs ZS F1 Mg pelo teste *one-way ANOVA*, $n = 11$ por grupo.

Fig 3. Histologia miocárdica

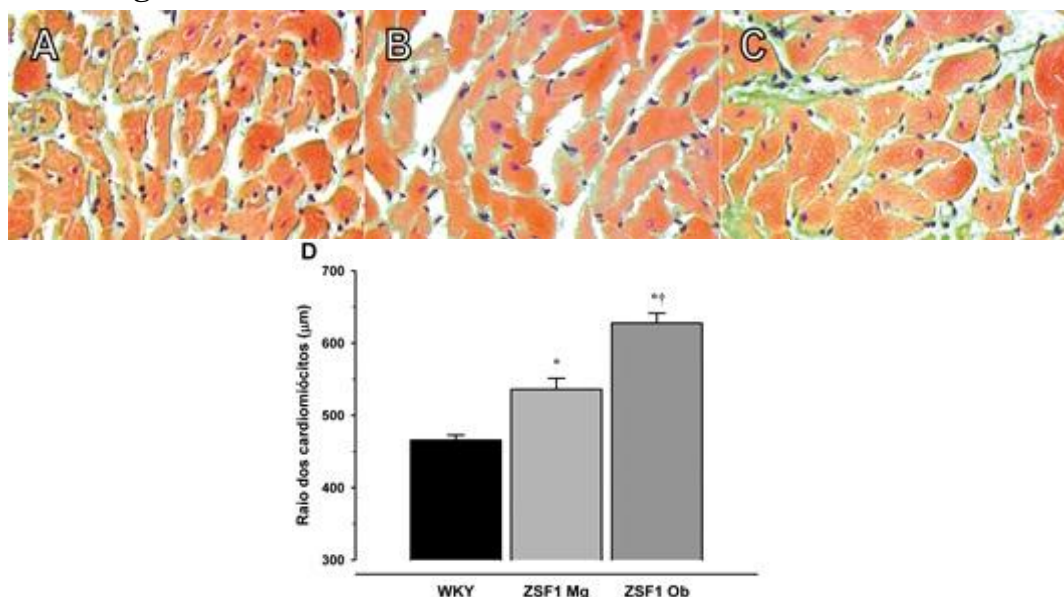


Fig 3. Secções histológicas representativas do miocárdio ventricular esquerdo dos grupos Wistar-Kyoto (A), ZSF1 magros (B) e ZSF1 Obesos (C) e respectivos diâmetros dos cardiomiócitos (D). *P<0,05 vs WKY; †P<0,05 vs ZSF1Mg pelo teste one-way ANOVA, n=11 por grupo.

Fig 4. Ansas pressão-volume representativas

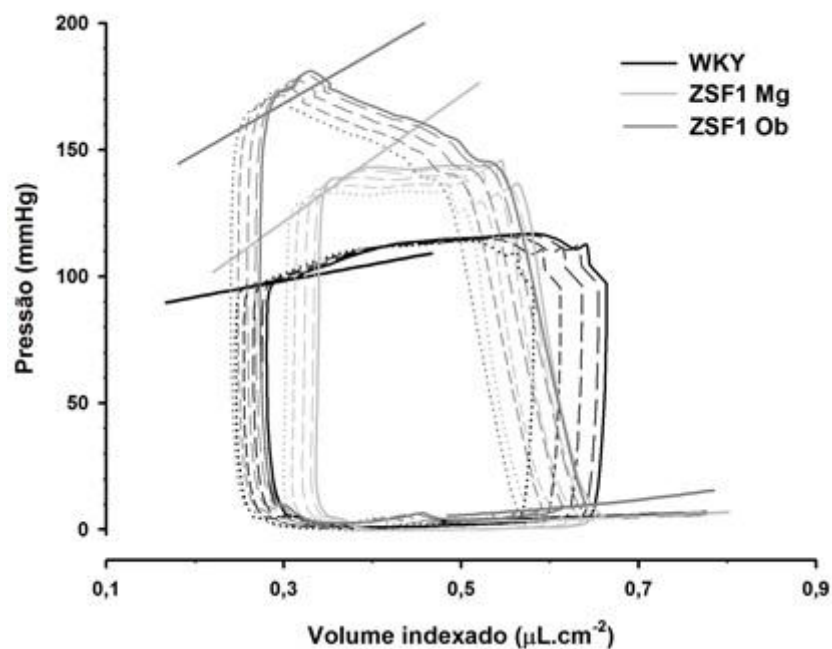


Fig 4. Ansas de Pressão-Volume representativas e relações pressão-volume telessistólica (linear) e telediastólica (exponencial) correspondentes, obtidas durante a oclusão da veia cava inferior nos ratos Wistar-Kyoto (WKY, preto), ZSF1Mg (ZSF1Mg, cinzento claro) e ZSF1 Obesos (ZSF1Ob, cinzento escuro). O significado estatístico pode ser consultado na Tabela

Fig 5. Curvas de estiramento-tensão passiva, preparações aórticas

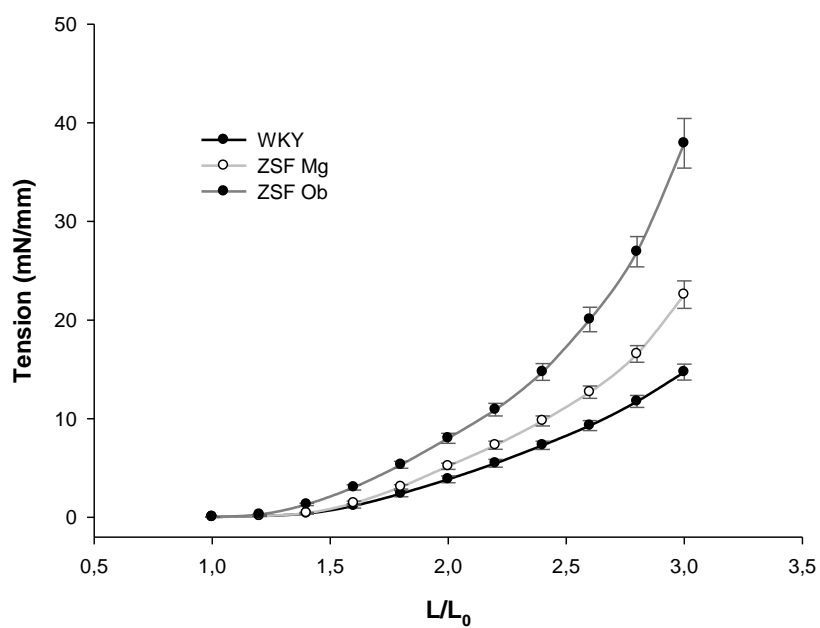


Fig 5. Durante a avaliação da constante de rigidez β das relações de tensão passiva-estiramento, a distensão foi definida como o aumento proporcional de comprimento relativamente ao comprimento não-estirado (inicial). O significado estatístico pode ser consultado na Tabela 3.